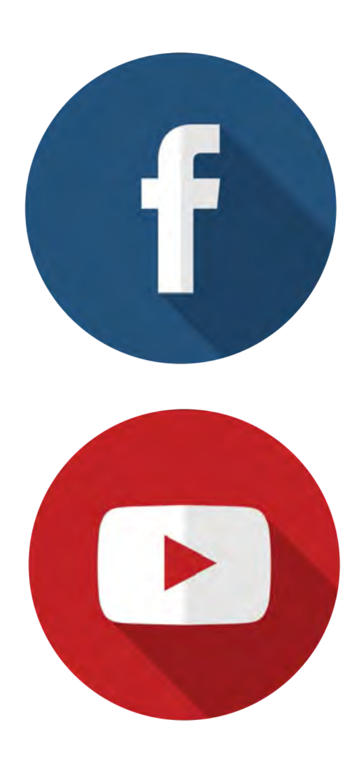
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



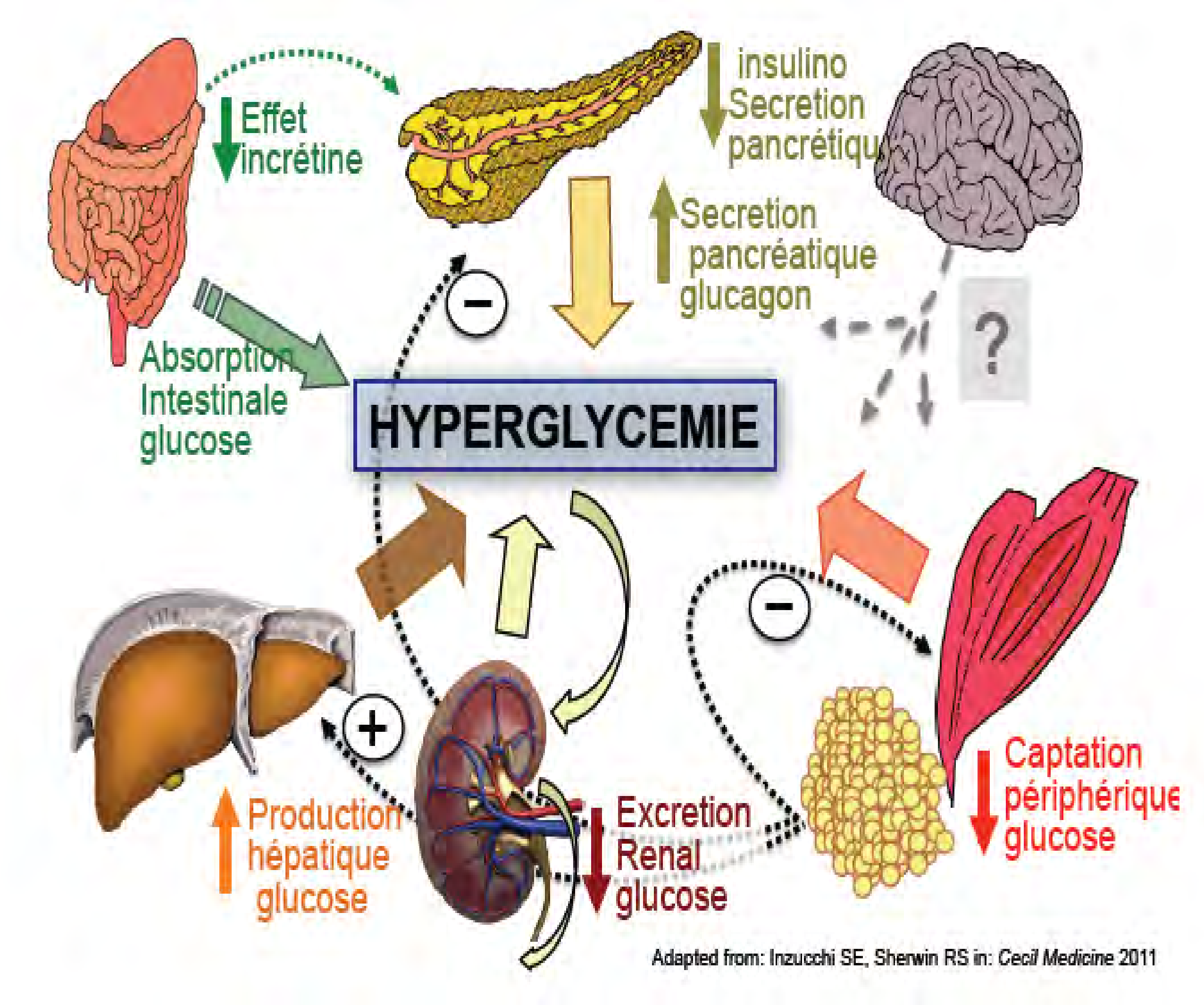




TRAITEMENT ORAL DU DIABÈTE (LES ANTI DIABÉTIQUES ORAUX : ADO)

Dr Baghous CHU MUSTAPHA

Une physiopathologie complexe



Mesures hygiéno-diététiques = **Base du traitement du diabète de type 2**

Optimisation du poids





Alimentation saine

Activité physique régulière



Diabetes Care 2012;35:1364–1379; *Diabetologia* 2012;55:1577–1596

Des mesures diététiques individualisées

Pour chaque patient :

Au diagnostic : une éducation thérapeutique centrée sur :

- Diététique : fibres +++ (fruits, légumes, céréales complètes)
- Activité physique : 150 min/semaine d'activité modérée

- **Après : un suivi périodique**

- **Un objectif de perte de poids est recommandé.**

Le bénéfice de la perte de poids est important :

❖Une perte poids de 10% entraine une amélioration métabolique, tensionnelle, respiratoire et endocrinienne fonctionnelle.

❖**Une perte de poids de 10 Kg entraine :**

- Diminution de **10mmHg** de PAS et **20mmHg** de PAD
- Réduction des GAJ
- Réduction du CT de 10%, du LDLc de **15%** et des TG de **30%**
- Augmentation du HDLc de 8%

BUT DU TRAITEMENT :

Le traitement oral vise à normaliser les glycémies ou au moins à les ramener à un niveau acceptable avec comme objectifs :

-**à court terme**, de faire disparaître les symptômes cliniques du diabète et améliorer ainsi le confort de vie du malade.

- **à long terme**, de prévenir ou à défaut de retarder l'apparition des complications dégénératives responsables de la sur morbidité et de la surmortalité des diabétique

.

1-LES BIGUANIDES : Metformine

- Insulinosensibilisateur : permet de réduire l'insulinorésistance
- utilisée seule, elle ne provoque pas d'hypoglycémies.

DCI	Nom commercial	Dosage CP (mg)
Chlorhydrate de Metformine	**GLUCOPHAGE**	500 850 1000
Embonate de Metformine	**STAGID**	700

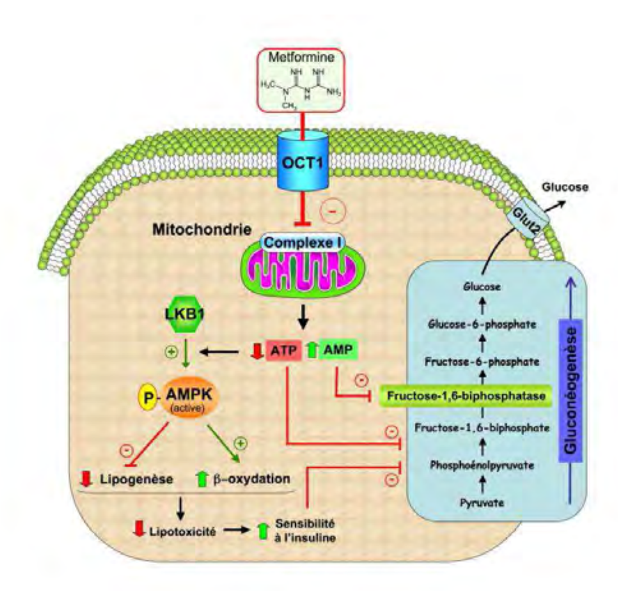
Mécanisme d'action 1

Inhibition de la production hépatique de glucose

• La metformine est un inhibiteur modéré du complexe 1 de la chaîne respiratoire .

• La réduction de la disponibilité en ATP et l'élévation de l'AMP cellulaires induisent une inhibition de la production de glucose par carence énergétique + inhibition de la fructose-1,6-biphosphatase.

•L'activation de l'AMPK par ↑ AMP/ATP conduit à une réduction de la lipotoxicité et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (via la diminution de la lipogenèse et l'activation de la beta oxydation) permettant ainsi de rétablir le contrôle de la gluconéogenèse par l'insuline.



Mécanisme d'action 2

Effet anti hyperglycémiant par :

1. Une diminution de la néoglucogenèse hépatique
2. Une inhibition de la glycogénolyse
3. Une augmentation de la captation périphérique du glucose par le foie-muscle et tissu adipeux (effet indirect par↓lipotoxicité)
4. Réduction de l'HbA1c de 1-2 % ,comparable aux SU

NB :

* l'effet pancréatique direct sur l'insulinosécrétion est nul.
* l'action sur l'absorption intestinale de glucose reste modeste.

Autres effets de la Metformine

Action sur les lipides

- ↓ 20 à 40 % des triglycérides chez le diabétique
- élévation modérée des HDL + Apo A1,

Effets sur l'hémostase

- Amélioration de la fibrinolyse par diminution du PAI 1

Effet protecteur vasculaire probable

Données pharmacocinétiques

-Demi vie plasmatique : 6,5 H
-Non liée au protéine
-Dose maximale : 3000 mg/jour (2800 stagid)
-Eliminée par voie rénale (métabolite actif+++)
(adapter les posologies chez les insuffisants rénaux)

Précautions :

-Arrêt des biguanides si IR instable
-posologie ≤ 1500 mg dans l'IR stable jusqu'à 30 ml/min
- Arrêt des Biguanides 2 jours avant et après intervention chirurgicale ou arrêt en cas de situation à risque d'ischémie tissulaire aigue (IDM) et avant opacification par produit de contraste

Effets secondaires

Effets mineurs (gênants)

-Digestifs:

Diarrhées, Pesanteur épigastrique, Ballonnement abdominal, nausées, vomissements, Gout métallique en bouche

-Réactions allergiques (rash,prurit,urticaire) rares

Effet majeur

L'acidose lactique si non respect des contre indications : mortelle dans 50% cas (voir cours complications aigues)

Contre-indications

-Grossesse-Allaitement

-insuffisance rénale sévère (Clearance <30ml/')

-Insuffisance cardiaque

-insuffisance hépatique

-Insuffisance respiratoire

-Anémie sévère

-Etats de choc/hypoxie

-Ethylisme +++

❖Indication de la Metformine

•C'est le traitement de première intention chez les patients atteints de diabète de type 2 en surpoids mais même en normo poids.

•En monothérapie ou en combinaison aux autres ADO ou insuline

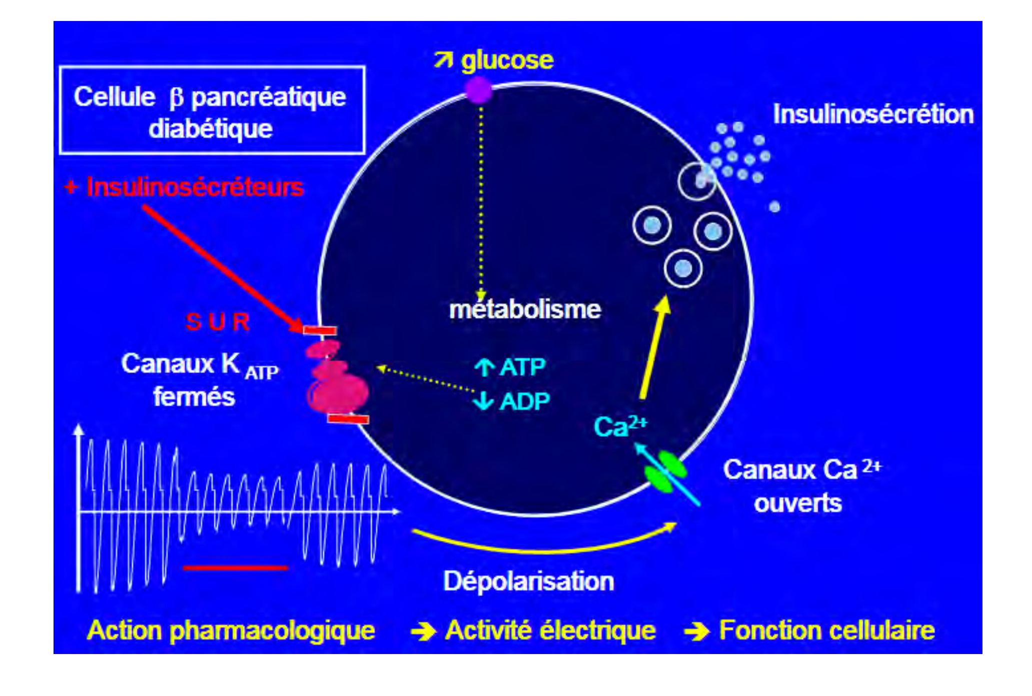
Insulino-secretagogues

•1-LES SULFAMIDES

D.C.I	Spécialité	Demi-vie d'élimination
DEUXIEME GENERATION		
Glibenclamide	DAONIL ® : cp 5 mg(1- 3cp) HEMIDAONIL ® : cp 2,5 mg	**10 à 16H** **Rénale /Biliaire**
Gliclazide	DIAMICRON ® : cp 80 mg LI(1-4cp)	12 à 20 heures
Libération prolongée		
Gliclazide LM	DIAMICRON ® : cp 30 mg LM DIAMICRON ® : cp 60 mg LM 1-4cp en une prise	60-70% Rénale
Glimépiride >24H	AMAREL ® : cp 1, 2, 3, 4 mg Une prise	5 à 8 heures 60%Rénale /Biliaire
Gliquidone	GLURENOR 30mg 1:/2 -2cp	Elimination biliaire

Mode d’action des sulfamides hypoglycémiants

- En se **liant à un récepteur** spécifique de la cellule β (SUR) et induisent une dépolarisation de la membrane , une entrée de calcium qui va déclencher la sécrétion d’insuline .



▪Règles d'utilisation

▪si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints sous Metformine seule , en association avec cette dernière .

▪Pharmacocinétique des SH

- Acides faibles (ionisés à PH physiologique)
- Absorption digestive presque complète
- Liaison à l'albumine.
- Élimination est essentiellement urinaire
  (biliaire et urinaire pour glibenclamide et glimépiride).
- Les sulfamides traversent le placenta

▪Effets secondaires

Malaises hypoglycémiques ++++
Troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques et abdominales (entraînant rarement l'arrêt du traitement)
Hypersensibilité (prurit, urticaire, éruptions cutanées); photosensibilisations; vascularites
Allergies croisées avec les sulfamides antibactériens
Troubles hématologiques : thrombopénie, anémie, leucopénie, agranulocytose
Rare: augmentation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite
Prise de poids : hyper-insulinisme relatif

Précautions d'emploi :

Associations déconseillées : AINS, prise d'alcool miconazole (DAKTARIN ®) fluconazole (TRIFLUCAN®): majorations des hypoglycémies .

- Le danazol diminue l'efficacité des SH
- Les bêta bloquants masquent l'hypoglycémie

Contre indication :

- Grossesse, allaitement
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Risque hypoglycémique important
- Diabète de type 1 ,cétose

2- LES GLINIDES

Les glinides ont une Structure différente des sulfamides hypoglycémiants , Mais leur mécanisme d'action est comparable (stimulation de la sécrétion d'insuline)

Répaglinide : NOVONORM® : *cp. 0,5; 1 et 2 mg*

Natéglinide : STARLIX ®

Absorption : rapide, biodisponibilité 63%

Forte liaison aux protéines plasmatiques (96 à 98 %)

Métabolisme : hépatique; pas de métabolite actif;

contre indication : insuffisance hépatique sévère

Elimination : biliaire; demi-vie 1 heure (administration avant chaque repas)

COMPARAISON AUX SU :

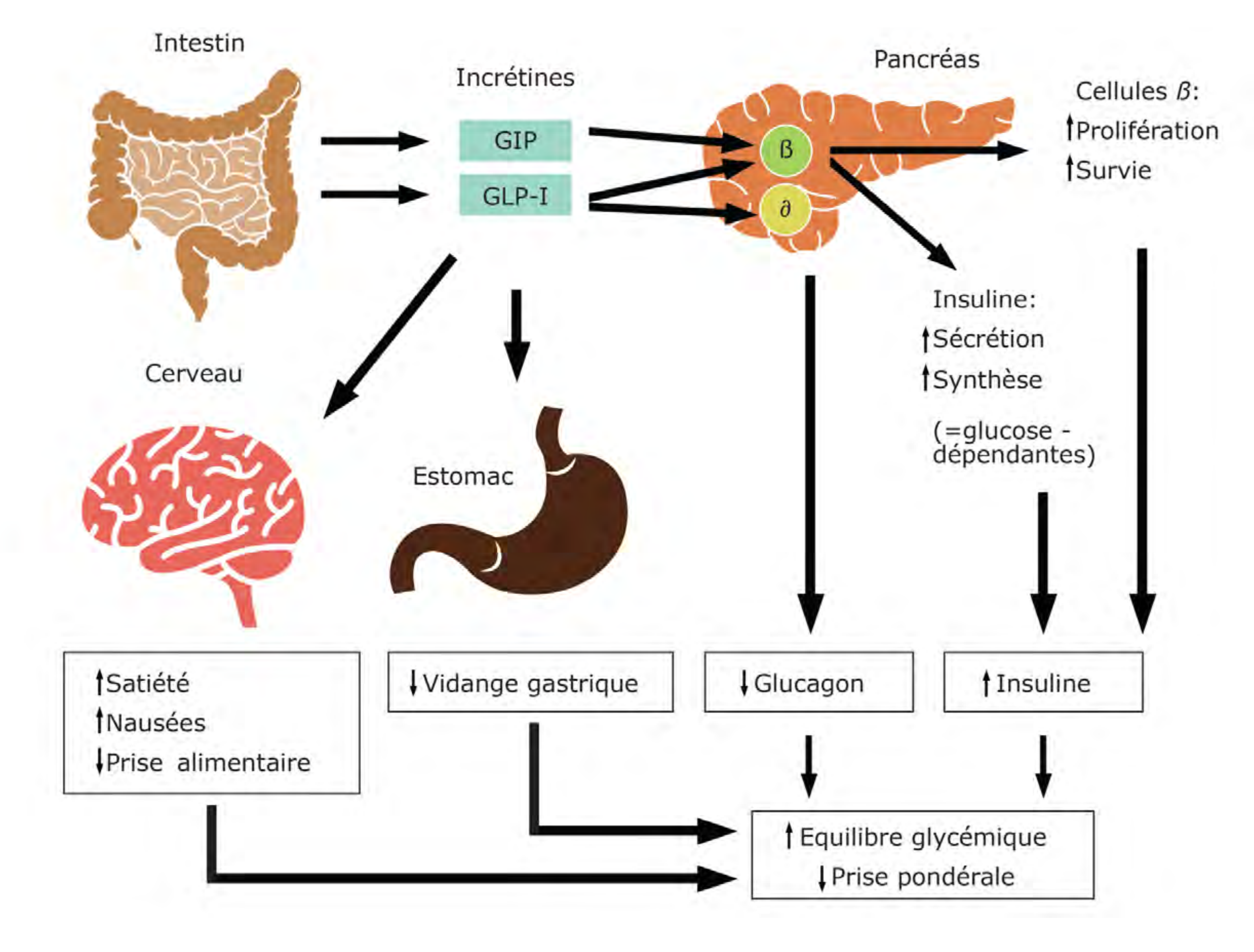
- Courte durée d'action : 4 h , pic insulinémie 1h
- Même diminution de l'HbA1c comparé aux SU , action meilleure sur les GPP
- Conditionné à la prise d'un repas : « un repas une prise; pas de repas pas de prise » : flexibilité; amélioration de l'observance; mais prises multiples.

3-Les anti-DPP IV :(Gliptines)

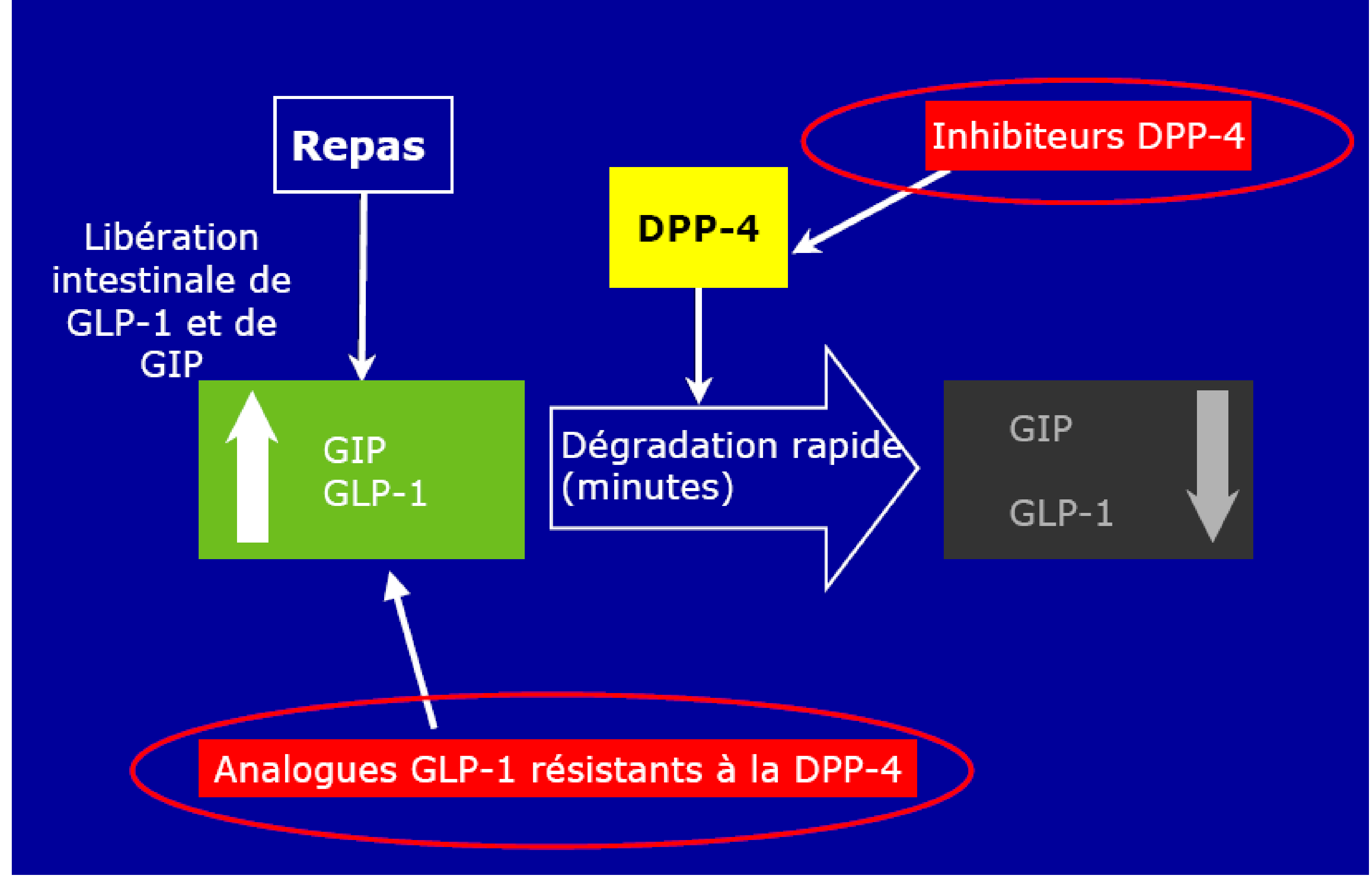
des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), une enzyme responsable de l'inactivation du GLP-1, une des hormones incrétines Synthétisée par les cellules intestinales lors des repas contenant des Glucides pour amplifier la sécrétion insulinique pancréatique..

substance	Nom commercial	laboratoire	Dosage
Sitagliptine	Januvia	MSD	100mg 1x/j
Vildagliptine	Galvus	Novartis	50mg 2x/j
Saxagliptine	(Onglyza)	Astra Zeneca- BMS	5mg 1x/j
Sitag.+met	Janumet ,velmetia		50/1000mg 1cp 2x/j
Vildag.+met	Eucreas		50/1000mg 1cp 2x/j

Action des incretines



les incretines



❖ **Indications des Gliptines**

Diabète de type 2, en monothérapie (si intolerance à la Metformine) ou en association à d'autres antidiabétiques .

❖ **Contre-indications principales**

Grossesse et allaitement.
Diabète de type 1
Gastroparésie diabétique.
Insuffisance rénale grave.
Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients
Femme enceinte ou allaitante
Enfant et adolescent (âge < 18 ans)
Pancréatite
Insuffisance rénale :(DFG < 30 ml/mn)
Anomalies hépatiques :
-Insuffisance hépatique sévère pour Sitagliptine
-Transaminases > 3N pour vildagliptine

Effets indésirables principaux

Troubles gastro-intestinaux.

Infections des voies respiratoires supérieures.

Hypoglycémie en cas d'association à un sulfamidé hypoglycémiant.

Réactions allergiques parfois graves, entre autres syndrome de Stevens-Johnson.

Précautions principales

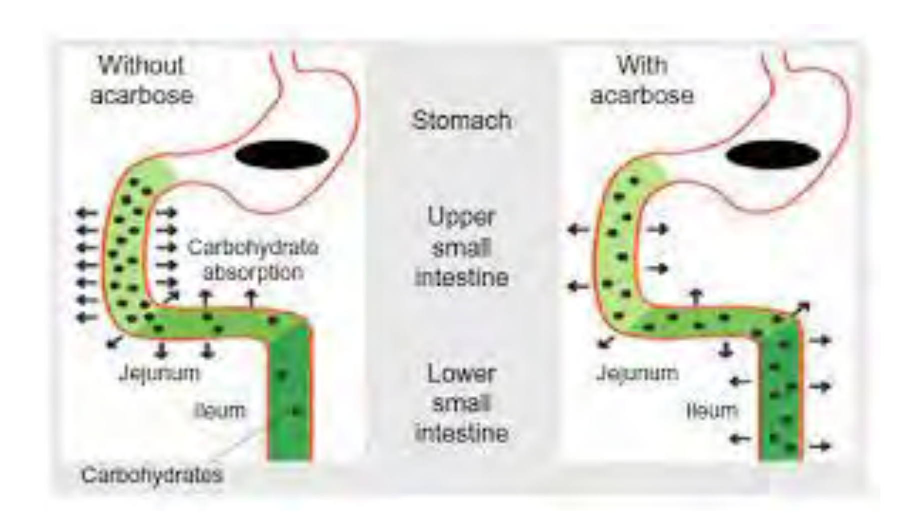
Un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant et pendant le traitement par la vildagliptine.

Saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine: diminution de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Linagliptine peut être préscrit en cas d’insuffisance rénale modérée

Inhibiteurs des Alpha -glucosidases

Acarbose : GLUCOBAY® : cp 50, 100 mg
Miglitol : DIASTABOL ® :



- Les Inhibiteurs des Alpha - glucosidases sont des Inhibiteurs compétitifs et réversibles des a1- glucosidases intestinales
- ils ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone et diminuent les GPP .

Pharmacocinétique

Faible absorption intestinale.

½ Vie :6 - 8 H. Elimination urinaire et fécale.(métabolites inactifs)

Effets Secondaires :

Troubles digestifs : flatulences, diarrhées, douleurs abdominales par augmentation de la quantité d'hydrates de carbone non digérés dans le côlon (fermentation) ;

Occlusions, subocclusions (rares)

Elévation des transaminases (rare)

Réactions cutanées : érythème, éruption, urticaire

Contre indications

Hypersensibilité

Age < 15 ans

Grossesse et allaitement

Maladie inflammatoire du côlon, ulcération colique, occlusion intestinale

Troubles intestinaux chroniques (trouble important digestion)

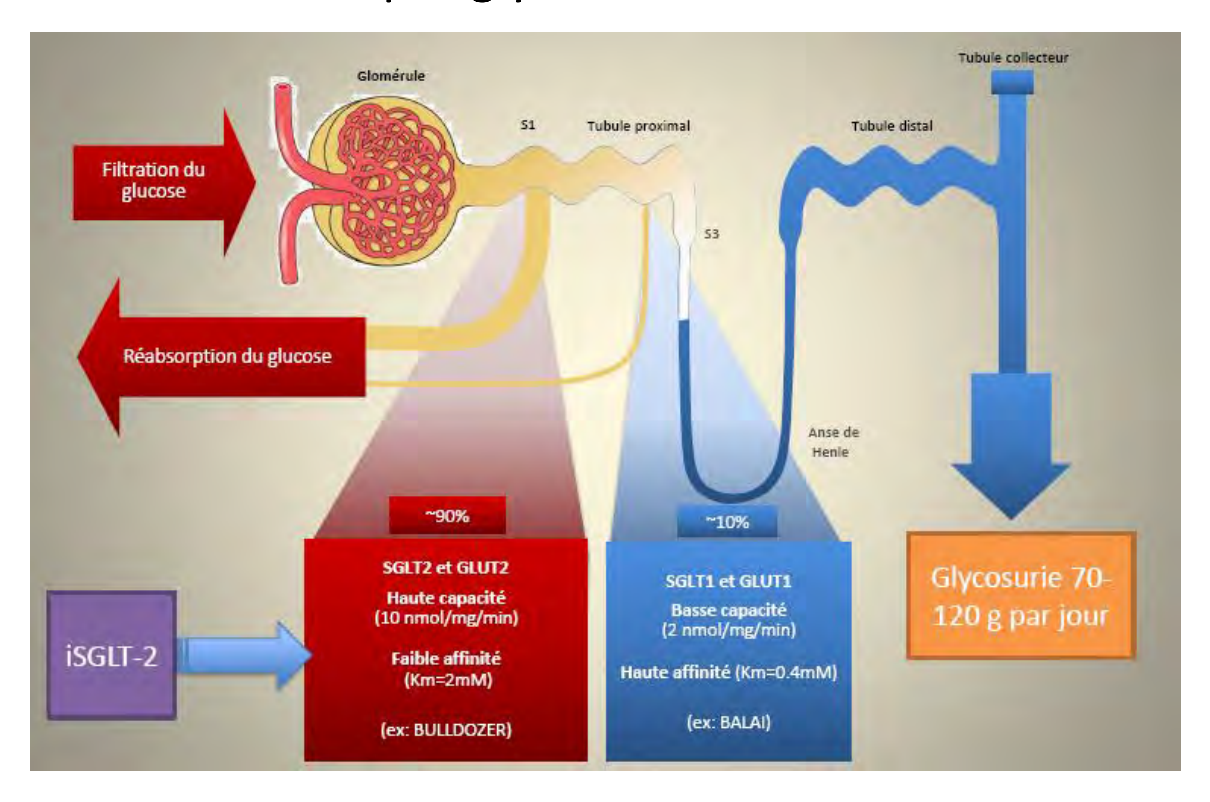
Clairance de la créatinine < 25 ml/min

Précaution : si utilisation insuline rapide : risque d'hypoglycémie

4- Les gliflozines ou inhibiteurs des SGLT2

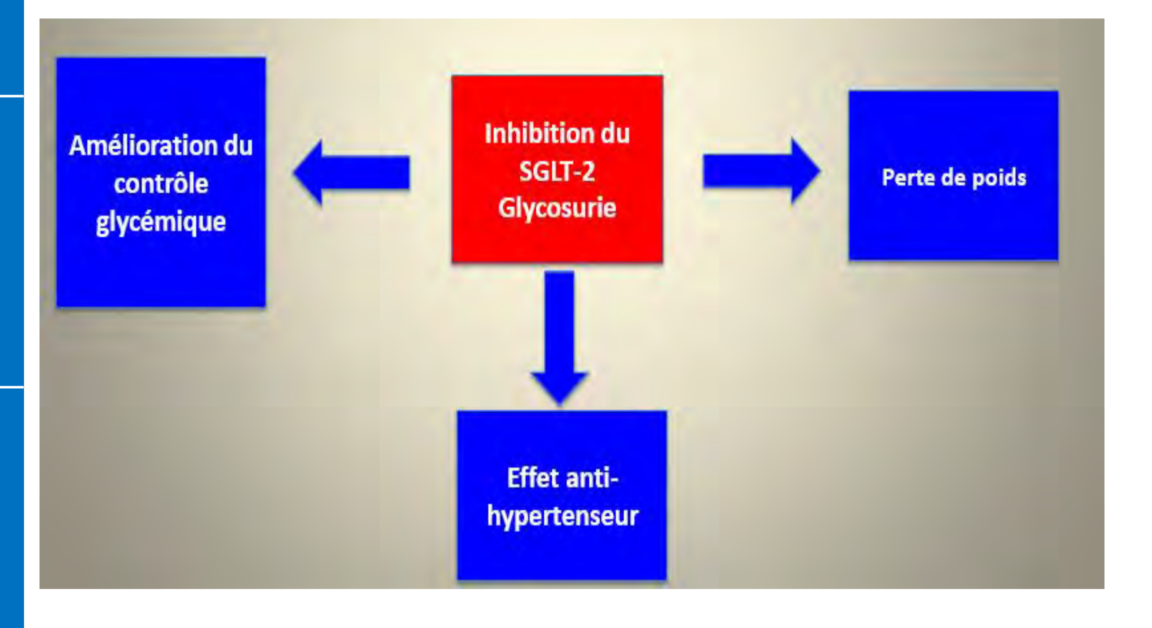
Mécanisme d'action des inhibiteurs SGLT2

- La grande majorité (90%) du glucose filtré est réabsorbée dans la partie initiale (S1) des tubules proximaux via des SGLT2
- Si la concentration du glucose dépasse le Tm , le glucose excédentaire est éliminé par glycosurie.



L'inhibition du SGLT-2 touche plusieurs voies métaboliques importantes

Action(s)	• Bloque la réabsorption du glucose par le rein • glycosurie↑
Avantages	• Perte pondérale • Pas hypoglycémie • Diminution TA • Efficacité à tous les stades
Effets II	• Infections Genito-urinaire • polyurie • Déplétion volemique /hypotension • ↑ LDLc , ↑ Créatinine (transitoire)



Le spectre mondial des iSGLT-2

Médicament	Compagnie Inhibiteur SGLT-2	Statut
Canagliflozine (Invokana)	Janssen	Approuvé Etats-Unis, Europe, Australie, Japon, Mexique Approbation Canada juin 2014
Dapagliflozine (Forxiga)	AstraZeneca	Approuvé en Europe, aux Etats-Unis… Approbation canadienne jan 2015
Empagliflozine (Jardiance)	Boehringer-Ingelheim/Lilly	Approuvé agence européenne Approbation Etats-Unis 2014 Approbation canadienne 9/2015
Ertugliflozine	Merck	Phase 3
Ipragliflozine ASP-1941	Astellas-Kotubuki	Approuvé au Japon
Tofogliflozine CSG452	Chugai pharmaceutique	Approuvé au Japon
Luseogliflozine TS-071	Taisho pharmaceutique	Approuvé au Japon
Sotagliflozine (Double inhibiteur SGLT-1/SGLT-2)	Lexicon pharmaceutique	Phase 3

Objectifs métaboliques

En Général: **HBA1c** < 7% - **GAJ**< 1,30 g/l – **GPP**< 1,80 g/l

Plus strict: **HBA1c** < 6,5% si l'apparition de la maladie est récente chez un patient jeune sans ATCD CV

Moins strict: HBA1c entre 7,5 - 8% si l'espérance de vie est faible, s'il existe des complications avancées ou des comorbidités ou des ATCD d'hypoglycémies sévères.

Recommandations : initiation
Metformine: indétrônable

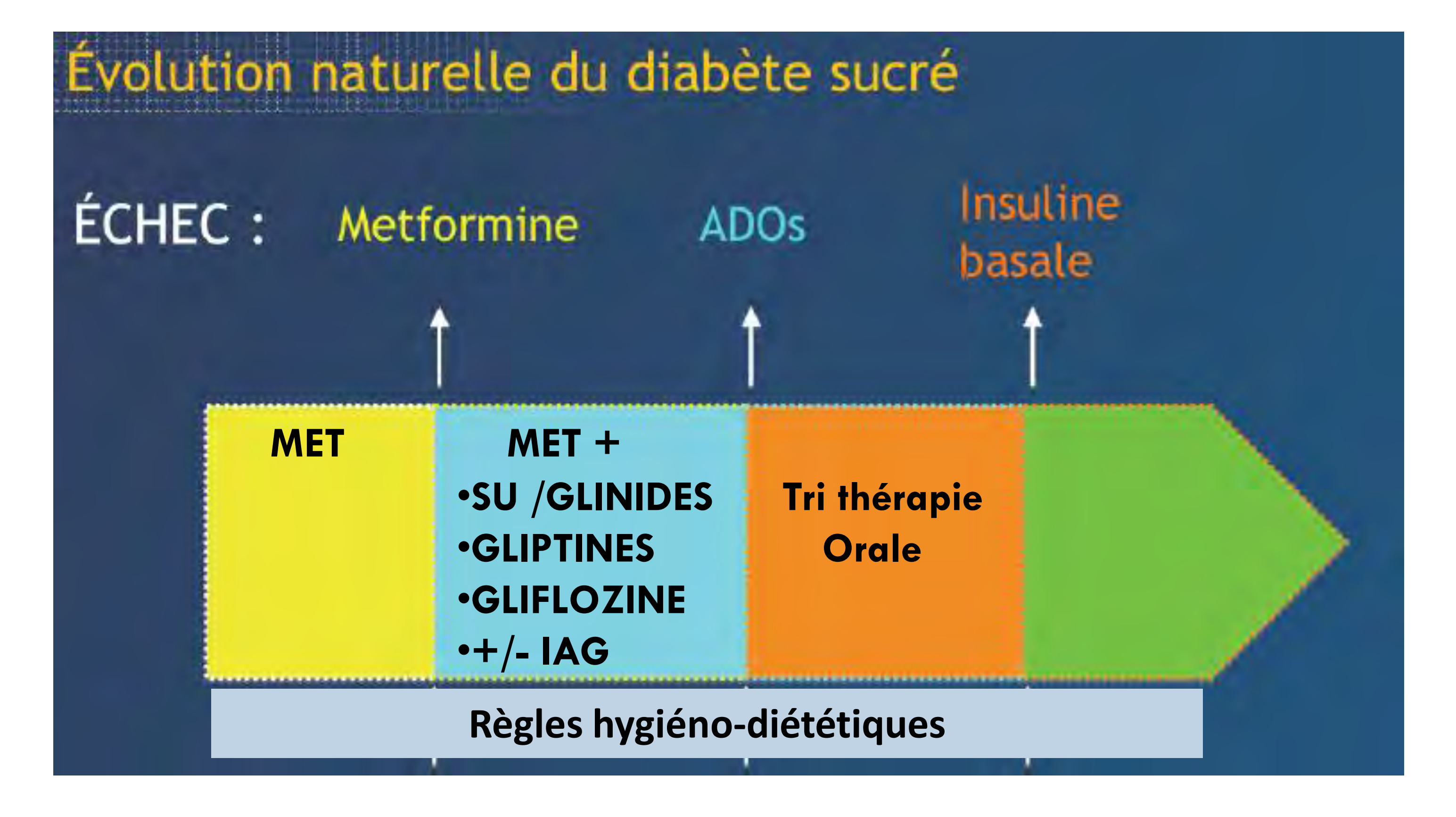
ALIMENTATION SAINE, CONTRÔLE DU POIDS, ACTIVITE PHYSIQUE ET EDUCATION AU DIABETE

MONOTHERAPIE	METFORMINE
Efficacité	Haute
Risque hypo	Faible
Poids corporel	Neutralité/perte
Effets indésirables	Gastro-intestinaux /acidose lactique
Coût	Faible

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1-Améliorer l'équilibre alimentaire, réduire le surpoids
2-Activité physique
3-Prescription de METFORMINE en première intention dès le diagnostic
4- après échec de la Metformine : combinaison de la Metformine avec SH/Glinides ou Gliptines OU ± Inhibiteurs des alpha glucosidases
6- si Echec du traitement oral passage à l’insulinothérapie

STRATEGIE THERAPEUTIQUE



- **Echec thérapeutique** : si HbA1c > 8 %